

不同程度海拔对藏、汉族OSAHS患者肝功能影响研究进展

李 雪¹, 拉周措毛²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘 要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是由多种原因导致睡眠状态下反复出现低通气和(或)呼吸中断, 引起慢性间歇性低氧血症伴高碳酸血症以及睡眠结构紊乱, 进而使机体发生一系列病理生理改变的临床综合征。研究发现, OSAHS的病情严重程度与海拔高度和不同民族等有关, 不同海拔不同民族患者的肝功能也会有差异, 因此, 本文就此种差异做一综述, 对不同OSAHS患者将来的诊治提供思路。

关键词

海拔, 民族, OSAHS, 低氧诱导因子, 炎症因子, 氧化应激, 肝功能

Research Progress on Effects of Different Altitude on Liver Function of Tibetan and Han OSAHS Patients

Xue Li¹, Cuomao Lazhou²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a clinical syndrome of chronic intermittent hypoxemia accompanied by hypercapnia and sleep structure disorder caused by repeated hypopnea and/or respiratory interruption during sleep due to various reasons, and then a series of

pathophysiological changes occur in the body. Studies have found that the severity of OSAHS is related to altitude and different ethnic groups, and patients with different altitude and different ethnic groups also have different liver functions. Therefore, this paper summarizes these differences and provides ideas for future diagnosis and treatment of different OSAHS patients.

Keywords

Altitude, Nationality, OSAHS, Hypoxia-Inducible Factor, Inflammatory Factor, Oxidative Stress, Liver Function

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. OSAHS 与海拔和民族的关系

1.1. OSAHS 特征及流行病学

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是由于反复的上呼吸道阻塞导致的夜间低氧血症和睡眠呼吸暂停, 呼吸道扩张肌肉, 也就是横纹肌通常在睡眠时放松, 在 OSAHS 患者中, 扩张的肌肉在吸气时不能成功地对抗气道内的负压从而导致患者上呼吸道狭窄。在清醒时, 扩张的肌肉比正常的活动要高, 从而保持气道通畅。但在睡眠时, 肌肉张力下降后气道变窄。这时可能会出现打鼾, 然后是气道阻塞和随后的呼吸暂停[1]。主要临床表现有打鼾、夜间觉醒、呼吸暂停、头晕、乏力等, 会导致多系统疾病, 比如糖尿病、高血压、冠心病、心律失常、充血性心力衰竭、中风等, 大大威胁人类的身体健康。[2]其特征性的缺氧方式为慢性间歇性缺氧, 即周期性氧饱和度下降 - 上升, 同时有胸内负压波动及睡眠觉醒, 间歇低氧促进氧化应激, 全身炎症反应综合征和内皮功能障碍的发生, 增加交感神经兴奋性, 从而导致多器官合并症的发生, 间歇低氧是导致 OSAHS 高发率和高死亡率的主要原因[3]。OSAHS 发病率逐年上升, 国外一项流行病学调查发现社区中睡眠呼吸障碍的患病率很高(高达 20%), 并被归类为阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征(占中年人口的 4%~5%) [4], 我国目前尚未有大规模的数据研究, 据不完全统计目前发病率为 2%~4% [5] [6], 对 OSAHS 的诊断主要有便携式睡眠监测及多导睡眠监测两种, 结合郑春晨等人和张菁菁等人的研究中指出多导睡眠监测(PSG)灵敏度和特异度相对于其他仪器均较高, 且诊断符合率极高, 可以作为 OSAHS 的确诊依据[7] [8]。OSAHS 可与全身多种疾病并存, 有学者指出: 患有 OSAHS 的患者其中超过一半都合并有高血压, 而患有高血压的患者同时伴有 OSAHS 的不足一半[9], OSAHS 患者中糖尿病的患病率 > 40%, 而糖尿病患者中 OSAHS 的患病率 23% [10], 日本一项调查发现 OSAHS 患者患缺血性心脏病(IHD)的相对几率比普通人群高 1.2~6.9 倍, 35%~40%的 IHD 患者 AHI ≥ 10 , 23.8%的 OSAHS 患者同时患有 IHD。另外一项研究发现重度 OSAHS 患者中 50%患有冠心病, 近 30%的 OSAHS 患者在夜间睡眠过程中出现心肌缺血, 尤其是在快速眼动睡眠时相。OSAHS 患者在睡眠过程中常有心律失常。80%的 OSAHS 患者出现心动过缓, 室性早搏发生率为 57%~74%, 10%以上患者可发生 II 度房室传导阻滞。当氧饱和度(SaO₂) < 60%时, 即可出现频繁早搏[11]。

1.2. 海拔的高度对 OSAHS 患者的影响

OSAHS 特征式缺氧方式为间歇性缺氧, 是一种典型的缺氧 - 复氧表现, 随着海拔高度的上升氧气会变得稀薄, 氧含量相对下降, 机体处于一个缺氧状态, 而低氧与心脏代谢密切相关, 国外有一项研究[12]

表明, 处于高海拔地区呼吸易为周期性呼吸, 这些情况下的低氧血症可以描述为叠加持续加间歇性缺氧, 或重叠缺氧(OH), 重叠缺氧可能是一种独特的、有害的心脏代谢刺激, 可引起系统性和肺动脉高压, 且没有持续缺氧特有的保护性代谢作用。对于 OSAHS 患者而言更会加重这种重叠缺氧, 所导致的临床症状以及一些引起的并发症也会因为缺氧更加严重。国外 Patiño MC 等人[13]对久居高原被确诊为 OSAHS 的 709 名患者行睡眠监测, 与以往在平原地区做研究得出的结论对比, 表明高海拔地区的 OSA 与低海拔地区相比更容易有缺氧的表现。刘坤祥等[14]发现 OSAHS 患者在高海拔地区可以引起患者睡眠呼吸紊乱加重和血压增高, 睡眠呼吸紊乱的加重以主要以为 CSA 和低通气增加为主。同时 AHI、HI、及血压等观察指标均随海拔增高而增高, 海拔高度大于 2800 米时, 这种差异会更明显, 且患者的血压增高及睡眠呼吸紊乱程度与患者的低氧通气反应性降低有关。

1.3. 民族不同对 OSAHS 患者的影响

藏族是世界上居住在高原时间最长的人群, 他们对于低氧环境的耐受性优于其他民族。在杨燕和李冉的西藏藏汉民的 OSAHS 患者睡眠监测和临床特点分析中[14]指出在中重度 OSAHS 患者中, 藏汉族患者在相同的 AHI 的情况下表现出藏族比汉族的 $MSaO_2$ 及 $LSaO_2$ 都较低。OSAHS 主要是由于炎症反应和氧化应激两方面导致血管内皮细胞受损。当机体处于反复间歇性低氧状态时, 会通过上调 HIF-1 基因的表达, 从而使多种炎症因子过表达[15], 各种炎症因子增多会对血液中的单核细胞产生趋化作用, 从而引起血管内皮的损伤。呼吸暂停和低呼吸会导致血氧饱和度降低, 血液中二氧化碳含量增加, 随后由于中枢神经系统的重复激活而引起觉醒和睡眠碎片。间歇性低氧血症和再氧作用导致活性氧产生, 导致系统性氧化应激, 这被认为是 OSAHS 患者内皮功能障碍和心血管疾病风险增加的关键机制[16]。一般情况下, 内皮细胞会分泌一些血管活性物质, 例如一氧化氮、内皮素等, 它们可以维持细胞的正常收缩舒张功能, 可以调节局部血管的血流量, 维持血管正常功能。我们知道, NO 是由内皮细胞合成和释放的一种具有很强舒血管作用的血管活性物质, ET 是由血管内皮细胞分泌的一种强烈而持久的血管收缩肽。相关研究[17]证明, 藏族人血浆内 NO 含量比汉族人显著高, 而 ET 含量低, 这会有利于血管保持较低张力, 血流灌注更充分, 对高原低氧环境有更好的适应性意义。

2. OSAHS 导致肝脏损伤

2.1. 间歇性缺氧对肝脏的损害

甘油三酯正常情况下来源于肝脏游离脂肪酸, 间歇性缺氧会导致脂质代谢异常, 导致肝内甘油三酯蓄积过多, 是非酒精性脂肪性肝病的一个加重因素。有动物试验表明, 载脂蛋白 e 缺乏的小鼠暴露于间歇性缺氧环境中 4 h 比正常小鼠血清中游离脂肪酸含量明显增高[18]。有研究发现低氧会促进含脂肝细胞的炎症信号, 包括炎症小体/caspase-1 的激活, 并通过释放细胞外载体(ev)促进与库普弗细胞(KC)交谈, 导致 TG 含量增加[19]。肝细胞中甘油三酯含量增多会导致肝细胞脂肪变性, 这可能会导致非酒精性脂肪性肝炎的发生。肝星状细胞(HSC)产生的基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)在肝纤维化中起重要作用。国外的一项动物试验指出进行缺氧处理的大鼠肝细胞的条件培养基强烈诱导大鼠 HSC-T6 细胞中 MMP-2 mRNA 和蛋白质的表达。减少的谷胱甘肽中和了从缺氧肝细胞释放的 ROS, 导致 HSC-T6 细胞中 MMP-2 的表达降低。此外, 缺氧条件培养基处理的 HSC-T6 细胞中磷酸-I κ B- α 蛋白水平增加, NF- κ B 信号抑制剂抑制 HSC-T6 细胞中 MMP-2 的表达。NF- κ B 信号传导在 ROS 诱导的 HSC 中 MMP-2 表达中起着至关重要的作用[20]。缺氧条件下, 低氧诱导因子-1 (HIF-1)表达水平会增加, 会使得核转录因子-NF- κ B (nuclear factor, NF- κ B)活化表达增加, 会使得 MMP-2 降低, 从而对肝脏造成损伤。有研究证明, OSAHS 患者会在间歇性缺氧环境的反复刺激下, 导致氧化应激, 从而产生大量活性氧, 对肝细胞线粒体造成损伤, 线

粒体是脂肪酸进行 β -氧化及氧化磷酸化的场所, 线粒体功能受损会导致代谢障碍, 游离脂肪酸增多会导致甘油三酯增多[21]。多项研究证明, 长期处于高海拔低氧环境下通常会表现出胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶等肝功能指标异常, 这提示低氧会对肝脏有一定的损害[22] [23]。这可能由于: 1) 长期处于低氧环境下, 血管微循环障碍, 导致血液瘀滞, 从而肝细胞损伤通透性发生改变, 肝酶异常。2) 肝内循环障碍, 肝细胞营养不足, 屏障功能降低从而免疫功能低下, 肝功能受损。3) 缺氧会导致肠道粘膜受损, 通透性增高, 大量肠源性毒素吸收入血, 引起肝细胞的炎症反应, 从而使肝功能受损[24]。

2.2. OSAHS 患者血清肝酶的变化

有一项关于谷丙转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)严重程度关系。该研究包括 194 名患者和 114 名对照组患者, 对患者行 PSG 检查, 研究发现患者的平均 ALT 为 28.95, 对照组为 17.85 ($P < 0.001$), 差异有统计学意义; 患者 AST 均值为 23.62, 对照组为 16.53, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平越高, 病情越严重[25]。国外有一项关于儿童 OSAHS 与非酒精性肝病的 Meta 分析中指出, OSA 与 ALT、AST、NAFLD 纤维化分期显著相关, 轻度和重度 OSA 均与 ALT、AST 升高有显著相关性, OSA 组 ALT、AST 水平均高于对照组[26]。由于 OSAHS、NAFLD 及代谢综合征三组疾病之间相互联系, 因此可能会受到其他因素的影响, 特别是肥胖作为这三者疾病的共同危险因素, 可能对血清肝酶水平升高的原因造成影响。一项早期的研究发现, 非肥胖的 OSAHS 患者与年龄、性别、体重相匹配的非 OSAHS 患者的血清转氨酶水平差异无统计学意义[27]。但最近几年 Wojciech 等研究者进行了一项多部位横断面研究, 以评估 OSA 严重程度与肝脏脂肪变性的试验, 该实验囊括一千多名疑似 OSAHS 患者, 发现患者存在显著的肝纤维化, 在校正包括中心性肥胖在内的混杂因素后, 肝脏脂肪变性的风险随着 OSA 的严重程度而增加, 睡眠期间平均氧饱和度下降也与肝细胞溶解风险增高独立相关, 与没有 OSAHS 的患者相比, 严重 OSAHS 患者发生显著肝纤维化的风险增加了约 2.5 倍[28]。

综上所述, OSAHS 特征表现为慢性间歇性缺氧, 藏族患者可能比汉族患者更能耐受缺氧, 处于高海拔可能会加重病情, OSAHS 间歇缺氧可能会通过炎症反应、氧化应激、使肠道内毒素吸收入血等导致血清肝酶升高造成肝功能损伤, 以上的研究为以后临床工作中对 OSAHS 的诊断和治疗有一定的帮助, 对于 OSAHS 可能会导致其他脏器受损提供一些思路。

参考文献

- [1] 徐庆庆, 李向阳. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(1): 138-141. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6170.2016.01.049>
- [2] Douglas, N.J. (2008) Sleep Apnoea. In: Fauci, A.S., Kasper, D.L., Longo, L.D., Braunwald, E., Hauser, S.L., Jameson, J.L., et al., Eds., *Harrisons Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, 1665-1667.
- [3] Peppard, P.E., Young, T., Barnet, J.H., et al. (2013) Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology*, **177**, 1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- [4] Jennum, P. and Riha, R.L. (2009) Epidemiology of Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome and Sleep-Disordered Breathing. *The European Respiratory Journal*, **33**, 907-914. <https://doi.org/10.1183/09031936.00180108>
- [5] 何权瀛. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学研究的现状[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(5): 260-261. <https://doi.org/10.3760/j.issn:1001-0939.2003.05.003>
- [6] 上海市医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 上海市 30 岁以上人群阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(5): 268-272. <https://doi.org/10.3760/j.issn:1001-0939.2003.05.008>
- [7] 郑春晨, 余晖, 董芳. 便携式睡眠监测与多导睡眠监测的临床应用分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(28): 88-90.
- [8] 张菁菁, 周敬淳. 多导睡眠监测在诊断阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的应用效果[J]. 按摩与康复医学, 2015, 6(6): 43-44.

- [9] 中国医师协会高血压专业委员会,中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(5): 435-441. <https://doi.org/10.7507/1671-6205.20130105>
- [10] 中华医学会呼吸病学分会睡眠学组, 中华医学会糖尿病学分会. 阻塞性睡眠呼吸暂停与糖尿病专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(5): 326-330. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.05.004>
- [11] 何权瀛. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对心脑血管的损害[J]. 中华全科医师杂志, 2005, 4(4): 207-208. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2005.04.005>
- [12] Zhen, X., Moya, E.A., Gautane, M., et al. (2021) Combined Intermittent and Sustained Hypoxia Is a Novel and Deleterious Cardio-Metabolic Phenotype. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab290>
- [13] Patiño, M.C., Bueno Florez, S.J., Gallo, L., et al. (2021) Gender and Polysomnographic Profiles Findings in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients Living in High Altitude. *Nature and Science of Sleep*, **13**, 547-556. <https://doi.org/10.2147/NSS.S287165>
- [14] 杨燕, 李冉. 西藏藏汉民族阻塞性睡眠呼吸暂停综合征睡眠监测及临床特点分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(6): 413-418. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.06.003>
- [15] Semenza, G.L. and Prabhakar, N.R. (2007) HIF-1-Dependent Respiratory, Cardiovascular, and Redox Responses to Chronic Intermittent Hypoxia. *Antioxidants & Redox Signaling*, **9**, 1391-1396. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1691>
- [16] Stanek, A., Brożyna-Tkaczyk, K. and Myśliński, W. (2021) Oxidative Stress Markers among Obstructive Sleep Apnea Patients. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 9681595. <https://doi.org/10.1155/2021/9681595>
- [17] 高文祥, 高钰琪, 李素芝, 张国斌, 宋玲, 孙秉庸, 史景泉. 缺氧对高原藏族、汉族人脐静脉内皮细胞 VEGF、iNOS 和 eNOS mRNA 表达影响的比较[J]. 中国病理生理杂志, 2005(5): 844-848.
- [18] Jun, J., Reinke, C., Bedja, D., et al. (2010) Effect of Intermittent Hypoxia on Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Atherosclerosis*, **209**, 381-386. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.017>
- [19] Hernández, A., Geng, Y., Sepúlveda, R., et al. (2020) Chemical Hypoxia Induces Pro-Inflammatory Signals in Fat-Laden Hepatocytes and Contributes to Cellular Crosstalk with Kupffer Cells through Extracellular Vesicles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article ID: 165753. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165753>
- [20] Li, J., Fan, R., Zhao, S., et al. (2011) Reactive Oxygen Species Released from Hypoxic Hepatocytes Regulates MMP-2 Expression in Hepatic Stellate Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **12**, 2434-2447.
- [21] Paradies, G., Paradies, V., Ruggiero, F.M., et al. (2014) Oxidative Stress, Cardiolipin and Mitochondrial Dysfunction in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 14205-14218. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14205>
- [22] 闫勇力, 曹荣成, 张东, 等. 105 例慢性高原病肝功能的分析[J]. 医学信息, 2011, 24(4): 167-168.
- [23] 张雅鸿, 袁振才, 郭瑞林, 等. 高原暴露人群返平原近 3 年肝功能检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(14): 1622-1623.
- [24] Chang, C.S., Chen, G.H., Lien, H.C., et al. (1998) Small Intestine Dysmotility and Bacterial Overgrowth in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology*, **28**, 1187-1190. <https://doi.org/10.1002/hep.510280504>
- [25] Atan, D., Köseoğlu, S., Özcan, K.M., et al. (2019) Evaluation of Liver Functions Based on Serum Aminotransferase Enzyme Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, **71**, 1679-1682. <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0914-8>
- [26] Chen, L.D., Chen, M.X., Chen, G.P., et al. (2021) Association between Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. *Pediatric Obesity*, **16**, e12718. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12718>
- [27] Tatsumi, K. and Saibara, T. (2005) Effects of Obstructive sleep Apnea Syndrome on Hepatic Steatosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, **33**, 100-104. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2005.09.014>
- [28] Trzepizur, W., Boursier, J., Mansour, Y., Le Vaillant, M., Chollet, S., Pigeanne, T., Bizieux-Thaminy, A., Humeau, M.P., Alizon, C., Goupil, F., Meslier, N., Priou, P., Calès, P., Gagnadoux, F. and Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire Sleep Cohort Group (2016) Association between Severity of Obstructive Sleep Apnea and Blood Markers of Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, **14**, 1657-1661. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.037>